



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 18 324 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/14

②1 Aktenzeichen: 199 18 324.4
②2 Anmeldetag: 22. 4. 1999
④3 Offenlegungstag: 26. 10. 2000

DE 199 18 324 A 1

⑦1 Anmelder:
Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH,
13581 Berlin, DE

⑦4 Vertreter:
Maiwald GmbH Patentanwälte, 80335 München

⑦2 Erfinder:
Claus-Herz, Gudrun, 14167 Berlin, DE; Keßler,
Christoph, 10625 Berlin, DE; Bellmann, Günther,
13593 Berlin, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 198 37 549 A1
DE 196 14 823 A1
DE 35 28 209 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und Protozoen verursachte Krankheitszustände
- ⑤7 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wäßrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

DE 199 18 324 A 1



Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wäßrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

Im Stand der Technik sind zahlreiche antibiotisch wirksame Substanzen aus Pflanzen und Tieren sowie chemische oder biosynthetisch hergestellte Derivate davon bekannt, die eine Wachstumshemmung von Mikroorganismen bewirken. Beispiele hierfür sind Ofloxacin und Ciprofloxacin. So werden beispielsweise Ofloxacin und Ciprofloxacin als Antibiotika in der Ophthalmologie verwendet. Bekannte Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten, sind Floxal® der Dr. Mann Pharma und Ciloxan® der Firma Alcon.

Ferner sind eine Vielzahl von Virustatika bekannt. Zu den gebräuchlichsten Virustatika gehören Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin und Interferon. Bekanntermaßen treten bei häufiger Anwendung von Antibiotika und Virustatika bei den zu behandelnden Patienten Resistenzen gegen diese Wirkstoffe auf. Dies hat den großen Nachteil, daß Bakterien und/oder Virus bedingte Krankheitszustände bei Verabreichung von Wirkstoffen, gegen die der Patient bereits eine Resistenz ausgebildet hat, nicht mehr vollständig ausgeheilt werden können, so daß sogar schlimmstenfalls eine Verschlechterung des Krankheitszustandes eintritt.

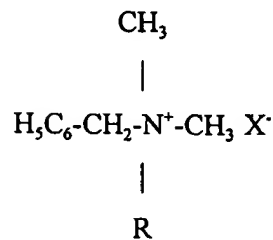
Es ist außerdem Stand der Technik, daß Benzalkoniumchlorid in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung als Konservierungsmittel geeignet ist, insbesondere um die Sterilität und die Lagerfähigkeit von ophthalmischen Präparaten, die nicht zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, zu erhöhen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verbesserten bakteriziden und viruziden Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die auch gegen Pilze, Hefen und/oder Protozoen wirksam ist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz ein pharmazeutisch hoch wirksames Bakterizid und Viruzid ist, das darüber hinaus auch gegen Pilze, Hefen und Protozoen wirkt.

Obwohl die Verwendung von Benzalkoniumsalzen in pharmazeutischen Zusammensetzungen als Konservierungsmittel seit langem bekannt ist, wurde bisher nicht erkannt, daß Benzalkoniumsalz bzw. Benzalkoniumsalze als pharmazeutischer Wirkstoff gegenüber einer Reihe von Antibiotika eine gesteigerte Aktivität aufweist und gegen durch die vorgenannten Erreger verursachten Krankheitszustände hoch wirksam ist und praktisch keine Resistenzen ausbildet.

Die erfindungsgemäß gestellte Aufgabe wird insbesondere durch eine pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider, fungizider und protozoer Wirkung gelöst, indem diese pharmazeutische Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein Gemisch davon:



umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion, vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf. einen Puffer enthält, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere Zusätze wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder Isotonierungsmittel umfaßt.

Weitere vorteilhafte pharmazeutische Zusammensetzungen und Verwendungen sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

Besonders bevorzugt ist wenn X ein Chlorid und/oder Bromid ist.

Als Benzalkoniumchloride, die unter die oben angegebene allgemeine Formel fallen, werden Gemische von Alkylbenzyltrimethylammoniumchloriden mit unterschiedlichen Alkyl-Resten im C-Zahlenbereich von 8–18 bezeichnet. Die Verwendung solcher Gemische hat den Nachteil, daß insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Verabreichung über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei einer verlängerten Verweilzeit auf der Haut- und Schleimhaut Irritationen wie Rötungen etc. auftreten können. So können Benzalkoniumchlorid-Gemische bei Verwendung als Konservierungsmittel am Auge Irritationen und sogar Gewebeschädigungen verursachen. Es ist daher erfindungsgemäß bevorzugt, eine pharmazeutische Zusammensetzung zu verwenden, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Benzyltrimethylammonium-Salz aufweist. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Benzyltrimethylammoniumchlorid und/oder Benzyltrimethylammoniumbromid, wobei das Chloridsalz am meisten bevorzugt ist.

Besonders vorteilhaft sind Arzneimittelzusammensetzungen, die Benzalkoniumsalz oder Benzalkoniumsalze als alleinigen pharmazeutisch wirksamen Stoff enthalten.

Eine weitere erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform umfaßt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz in einer Konzentration von ≤ 1 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamtzusammensetzung, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,00005 Gew.-%–0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-%–0,05 Gew.-% umfaßt.

In einer weiteren erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie Natrium Chlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Benzalkoniumsalz-Zusammensetzung unviskosierte.



Weitere geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen können auch eine Viskosierung aufweisen. Bevorzugt ist, daß die viskosierte pharmazeutischen Zusammensetzungen wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan, Dextran, Carboxyvinylpolymer, insbesondere Carboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion umfaßt. Weitere erfindungsgemäß geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen liegen in Form einer unviskosierte Lösung vor. Die Lösungen können auch eine Viskosierung aufweisen, wobei diese Lösungen vorzugsweise eine Viskosität im Bereich von zwischen 0–7000 mPas, vorzugsweise zwischen 2–8 mPa · s aufweisen. Erfindungsgemäß geeignet sind außerdem Gele, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000–7000 mPas.

Außerdem sind ophthalmische Zusammensetzungen erfindungsgemäß geeignet, die in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegen und als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz aufweisen. Gegebenenfalls können diese ophthalmischen Zusammensetzungen weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkylhydroxid und/oder Säure aufweisen.

Die vorgenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind insbesondere zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter Krankheitszustände geeignet. Insbesondere lassen sich die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz enthaltenen Zusammensetzungen zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände am und/oder im Auge verwenden. Als pharmazeutischer Wirkstoff in ophthalmischen Zusammensetzungen sind insbesondere Benzylauryltrimethylammoniumbromid und das Benzylauryltrimethylammoniumchlorid bevorzugt.

Untersuchung verschiedener Testsubstanzen

Eingesetzte Teststämme

Escherichia (E. coli)
Staphylococcus (S. aureus)
Streptococcus (Sc.)
Pneumoniae
Pseudomonas (P. aeruginosa)
Staphylococcus (S. epidermidis)
Haemophilus (H. influenzae)
Bezugsquelle: Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)

Anzucht der Teststämme

Die verschiedenen Testkeime wurde jeweils aus einem Lyophilisat in NaCl-Peptongucker homogenisiert und auf Casein-pepton-Sojamehlpepton (Caso-) Agar (Fa. bioMérieux; Art. Nr. 43019) bez. Kochblut-Agar (Fa. bioMérieux; Art. Nr. 43109) subkultiviert. Die Teststämme wurden vor Versuchsbeginn durch Erstellen eines biochemischen Profils mittels ATB/Vitek-System (Fa. bioMérieux, Nürtingen) auf Reinheit und Identität überprüft.

Ausgangskeimzahl

Die Ausgangskeimzahl wurde im Oberflächenverfahren mit Hilfe eines Spiralplaters (Fa. Meintrup, Löhden) ermittelt und ist in einzelnen den Tabellen 1–12 zu entnehmen.

Testsubstanzen

- a. Benzalkoniumchlorid 0,0025%
- b. Benzalkoniumchlorid 0,001%
- c. Benzalkoniumchlorid 0,006%
- d. Benzododeciniumchlorid 0,005%
- e. Benzododeciniumchlorid 0,01%
- f. Benzododeciniumchlorid 0,02%
- g. Floxal®
- h. Ciloxan®
- i. Ofloxacin 0,3%
- j. Ciprofloxacin HCl 0,35%

Versuchsdurchführung

Die verschiedenen Testsubstanzen a. bis j. wurden jeweils zu 5 ml in sterile Zentrifugenröhrchen abgefüllt und mit ca. 10^5 KBE*/ml (* = koloniebildende Einheiten) der oben genannten Testkeime kontaminiert. Pro Substanz wurde für jeden Testkeim und jede zu prüfende Testzeit ein separater Ansatz angeimpft, d. h. 10 Testsubstanzen zu jeweils 7 Testzeiten und 6 Testkeime (= insgesamt 502 Testansätze). Nach 2, 6, 8, 24, 32, 48 und 72 Stunden wurde dann der jeweilige Testansatz 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Pellet in 5 ml NaCl Peptonpuffer aufgenommen und resuspendiert. Die Suspension wurde erneut 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert und



5 ml NaCl-Peptonpuffer aufgenommen und mittels Vortex homogenisiert.

Quantitative Keimzahlbestimmung

- 5 Die anschließende Keimzahlbestimmung erfolgte im Oberflächenverfahren durch Ausspiralisieren eines 100 µl Aliquots auf Caso-Agar bzw. für *H. influenzae* auf Kochblut-Agar. Die Platten wurden bei $33\pm 2^\circ\text{C}$ für max. 4 Tage bebrütet. Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt bei 100 KBE/ml.

Qualitative Untersuchung

- 10 Jeweils 2 ml der Testansätze wurden in 20 ml Caso-Bouillon oder für *H. influenzae*, in Fildes-Medium der Firma Becton Dickinson, ART. Nr. 0349-739, angereichert und ebenfalls maximal 4 Tage bei $33\pm 2^\circ\text{C}$ bebrütet. Ein negatives Ergebnis der Anreicherung belegt die Elimination der inokulierten Keime.

- 15 Die Ergebnisse der Keimzählung sowie der Anreicherungen sind nachfolgend in den Tabellen 1 bis 10 zusammengestellt.

Versuchsergebnisse

Testsubstanz

20

a) Benzalkoniumchlorid 0,0025 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
25	A <i>E.coli</i>	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B <i>S.aureus</i>	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C <i>Sc. pneumoniae</i>	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D <i>P.aeruginosa</i>	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
30	E <i>S.epidermidis</i>	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
	F <i>H.influenzae</i>	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

35

40

45

50

55

60

65



Tabelle 1

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Testsubstanz

b) Benzalkoniumchlorid 0,001 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskkeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 2

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Testsubstanz

c) Benzalkoniumchlorid 0,006 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 3

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind praktisch 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Testsubstanz

d) Benzalkoniumchlorid 0,005 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangszahl	Positivkontrolle (angewandte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 4

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Testsubstanz

e) Benzododeciniumchlorid 0,01 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 5

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Testsubstanz

f) Benzododeciniumchlorid 0,02 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angelpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 6

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:
Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Vergleichstest

g) Floxal®

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 7

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Floxal® = Zusammensetzung: 1 ml enth. Ofloxacin 3 mg. Weitere Bestandteile: 0,0025 Gew.-%

Benalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung und Wasser.

Vergleichstest

h) Ciloxan®

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angempfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 8

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Ciloxan® = Zusammensetzung: 1 ml enth. 3,5 mg Ciprofloxacin-HCl (3,5 mg = 3 mg Ciprofloxacin). Weitere

Bestandteile sind 0,006 Gew.-% Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, 0,06 mg Edetinsäure, Dinatriumsalz 2H₂O, Mannitol, Essigsäure, Natriumacetat und Wasser.

Vergleichstest

i) Ofloxacin 0,3 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	2,7 x 10 ⁵ KBE/ml	2,5 x 10 ⁵ KBE/ml
B	S.aureus	2,6 x 10 ⁵ KBE/ml	2,3 x 10 ⁵ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	3,7 x 10 ⁵ KBE/ml	2,4 x 10 ⁵ KBE/ml
D	P.aeruginosa	2,7 x 10 ⁵ KBE/ml	1,4 x 10 ⁵ KBE/ml
E	S.epidermidis	2,1 x 10 ⁵ KBE/ml	1,9 x 10 ⁵ KBE/ml
F	H.influenzae	2,8 x 10 ⁵ KBE/ml	1,4 x 10 ⁵ KBE/ml



Tabelle 9

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	+	+	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Vergleichstest

j) Ciprofloxacin HCl 0,35 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml



Tabelle 10

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

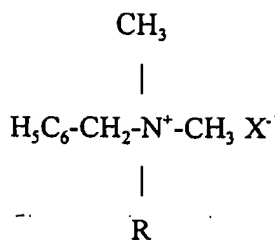
Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:
Beurteilung: Alle Testkeime sind spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Die Versuchsergebnisse der Tabellen 1 bis 6 belegen eindeutig, daß Benzalkoniumchlorid a) bis c) und Benzododecylchlorid d) bis f) gegenüber den pharmazeutischen Wirkstoffen Ofloxacin und Ciprofloxacin HCl eine deutlich verbesserte antibiotische Wirkung aufweisen. So sind bereits alle Testkeime bei den Testsubstanzen a) bis f) 2 Stunden nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Dagegen sind bei der Testsubstanz Ofloxacin erst 24 Stunden nach Inokulation der Zubereitung die Testkeime auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Bei Verwendung der Testsubstanz Ciprofloxacin HCl konnten ebenfalls erst nach 24 Stunden nach Inokulation der Zubereitung keine Testkeime qualitativ mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus belegen die Vergleichsversuche mit den Testsubstanzen g) und h), daß Benzalkoniumchlorid a) bis f) eine höhere pharmazeutische Wirksamkeit besitzt als Ofloxacin und Ciprofloxacin.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider, fungizider und protozoer Wirkung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die pharmazeutische Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamer Stoff eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein Gemisch davon:





umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion, vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf. einen Puffer, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere Zusatzstoffe wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder Isotonierungsmittel aufweist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff Benzyl-lauryldimethylammonium-Salz umfaßt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion, vorzugsweise ein Chlorid und/oder Bromid ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkylbenzyl-dimethylammonium-Salz in einer Konzentration von ≤ 1 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamtzusammensetzung, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,00005 Gew.-%-0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-%-0,05 Gew.-%, vorliegt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie Natriumchlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol umfaßt.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung unviskosierte ist, vorzugsweise wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan Dextran, Carboxyvinylpolymer, insbesondere Barboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion, umfaßt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer unviskosierten Lösung vorliegt oder eine Viskosität im Bereich von zwischen 0-7000 mPas, vorzugsweise zwischen 2-8 mPas aufweist oder in Form eines Gels vorliegt, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000-7000 mPa · s.

8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegt, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyl-dimethylammonium-Salz umfaßt, sowie ggf. weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkalihydroxid und/oder Säure.

9. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels mit bakterizider, viruzider, fungizider und/oder protozoener Wirkung zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter Krankheitszustände, wobei die Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff ein Alkylbenzyl-dimethylammonium-Salz nach Anspruch 1 oder ein Gemisch davon umfaßt.

10. Verwendung von Alkylbenzyl-dimethylammonium-Salz als pharmazeutisch wirksamen Stoff zur Herstellung ophthalmischer Zusammensetzungen nach einem der vorherigen Ansprüche.

11. Verwendung von Benzyl-lauryldimethylammonium-Salz gemäß Anspruch 10, vorzugsweise das Chlorid- und/oder Bromidsalz davon.

